

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930 — N° 133

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DE
L'ERGOSTÉRINE IRRADIÉE
chez les lapines en état de gestation

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Jèndi 40 Juillet 1930

PAR

André-Gustave DEVAUX

Pharmacien

Ancien Interne en pharmacie des Hôpitaux

Né à PARIS (Seine), le 12 Mai 1901

Examineurs de la Thèse	{	MM. ANDÉRODIAS, professeur.....	Président.
		RÉCHOU, professeur.....	Juges.
		PÉRY, agrégé.....	
		JEANNENEY, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE VICTOR CAMBETTE
91, Cours de la Marne, 91

1930

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930 — N° 133

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DE
L'ERGOSTÉRINE IRRADIÉE
chez les lapines en état de gestation

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Jendi 40 Juillet 1930

PAR

André-Gustave DEVAUX

Pharmacien

Ancien Interne en pharmacie des Hôpitaux

Né à PARIS (Seine), le 12 Mai 1901

Examineurs de la Thèse	{	MM. ANDÉRODIAS, professeur.....	<i>Président.</i>
		RÉCHOU, professeur.....	<i>Juges.</i>
		PÉRY, agrégé	
		JEANNENEY, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE VICTOR CABBETTE
91, Cours de la Marne, 91

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH,
RIVIÈRE, BARTHE, LE DANTEC.

PROFESSEURS :

MM.			MM.
Clinique médicale.....	VERGER.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
Clinique chirurgicale.....	CASSAËT.	Médecine expérimentale.....	MAURIAC.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
Clinique d'accouchements.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie...	ROCHER.
Anatomie pathologique et microscopie clinique..	CARLÈS.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Anatomie.....	ANDÉRODIAS.	Clinique médicale des maladies des enfants...	CRUCHET.
Anatomie générale et histologie..	SABRAZES.	Chimie biologique et médicale...	DENIGÈS.
Physiologie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Hygiène.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques	BONNIN.
Médecine légale et déontologie..	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	PETGES.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale..	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires...	DUVERGEY.
Chimie.....	LANDE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales...	ABADIE.
Botanique et matière médicale...	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	PORTMANN.
Pharmacie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
	DUPOUY.		

MM. DELAUNAY (Physiologie).

MICHELEAU, LEURET, DUPÉRIÉ (Médecine générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

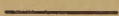
MM.			MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Histologie.....	LACOSTE.		PAPIN.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	Chirurgie générale.....	JEANNENEY.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.		CHARRIER.
			LOUBAT.
	CREYX.	Obstétrique.....	PÉRY.
	N.		N.
Médecine générale.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
	DAMADE.	Dermatologie et syphiligraphie...	JOULIA.
	PIÉCHAUD.	Pharmacie.....	GOLSE.

COURS COMPLEMENTAIRES

MM.			MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	N.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Démonstrations et Préparations pharmaceutiques	N.
Accouchements.....	PÉRY.	Pharmacie chimique.....	GOLSE.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Zoologie et Parasitologie.....	R. SIGALAS.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes			N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FAMILLE



A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. AUBERTIN
MÉDECIN DES HÔPITAUX

*Qui a bien voulu nous guider dans
ce travail. Témoinage de gratitude.*

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. ANDÉRODIAS

PROFESSEUR DE CLINIQUE D'ACCOUCHEMENTS
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse. Hommage
de profonde reconnaissance.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

DE

L'ERGOSTÉRINE IRRADIÉE

chez les lapines en état de gestation

INTRODUCTION

Depuis quelques années on utilise, en thérapeutique, les stérols irradiés dans le traitement du rachitisme et des troubles de la croissance. Jusqu'alors, on préconisait avec succès, dans ces affections, l'action simultanée de la lumière solaire et de l'huile de foie de morue.

Grâce à la sélection des diverses radiations solaires, on est arrivé à pouvoir utiliser les radiations ultra-violettes. De ce fait, leur utilisation thérapeutique est entrée dans le domaine de la pratique courante. Mais on se heurte trop souvent à des impossibilités matérielles, entre autres l'éloignement de tout centre spécialisé. C'est pourquoi la découverte assez récente de l'activation de certaines substances par les rayons ultra-violets a rendu de réels services.

Il faut toutefois reconnaître que, jusqu'à ces dernières années, la thérapeutique du rachitisme était purement empirique. L'expérimentation était très difficile, car on ne savait reproduire à volonté les lésions du rachitisme chez l'animal.

A la suite des travaux de Mellamby (1919), Mc Callum Park, Sherman, Pappenheimer (1921), démontrèrent la

possibilité de déterminer le rachitisme par influence uniquement alimentaire.

Sans doute, dans l'étiologie du rachitisme interviennent d'autres facteurs, notamment certaines intoxications.

Néanmoins, la découverte du rachitisme expérimental a permis de faire faire un grand pas à l'étude du rachitisme spontané et de son traitement.

Grâce à la découverte du rachitisme expérimental obtenu par un régime approprié, on a pu établir qu'il pouvait être guéri, soit par administration d'une substance indéterminée « Vitamine D », soit par une exposition des animaux à certaines radiations.

La recherche de la localisation du principe anti-rachitique a mis en évidence la prééminence de l'huile de foie de morue comme source de cette vitamine. Dès lors, on a montré que seule la partie insaponifiable de cette huile est active, seules les huiles de poisson, et surtout leurs insaponifiables sont vraiment actives. On avait également constaté l'absence ou, tout au moins la diminution des accidents rachitiques chez les animaux soumis à une irradiation convenable. On chercha donc à étudier les effets de l'irradiation sur les aliments eux-mêmes, et l'on s'aperçut que certaines substances devenaient anti-rachitiques sous cette action, et que d'autres demeuraient inactives. L'activité de ces produits n'est pas de très longue durée, mais persiste cependant assez longtemps pour permettre un emploi pratique.

Ce furent Hesse et Smith (1923) qui firent les premières expériences à ce sujet. Après eux, de nombreux expérimentateurs de tous les pays mirent au point cette question.

Se basant sur une expérimentation à la fois clinique et de laboratoire, ils établirent qu'une seule substance présentait au maximum cette double propriété d'être à la fois très activable et de composition chimique définie.

Cette substance est l'Ergostérine.

L'Ergostérine irradiée.

Préparation.

Propriétés physiques, chimiques, thérapeutiques.

L'ergostérine est une substance isomère de la cholestérine, découverte par C. Tanret (1889). Elle fut extraite de l'ergot de seigle. Depuis, sa présence fut trouvée dans nombre de végétaux inférieurs et son extraction industrielle en put être facilitée.

Préparation : Voici le mode de préparation qu'indiquent MM. Fabre et Simonnet dans leur ouvrage sur les stérols irradiés. (Extrait des *Annales de Physiologie et de Physicochimie biologique*, n° 4 (1928).

« On épuise le seigle ergoté par plusieurs fois son poids d'alcool; puis, après distillation, on lave à l'éther l'extrait obtenu. La liqueur éthérée distillée à son tour laisse comme résidu une masse huileuse remplie de fins cristaux. Onessore à la trompe et au papier brouillard, puis, on purifie les cristaux par plusieurs cristallisations, d'abord dans de l'alcool sodé pour saponifier l'huile qui les souille, ensuite dans de l'alcool pur. Le rendement est d'environ 0,2 pour 1.000.

L'ergostérol ainsi préparé n'est pas pur et contient environ un neuvième d'un autre principe, le fongistérol.

La séparation de ces deux stérols est basée sur leur différence de solubilité dans l'éther, l'ergostérol étant le moins soluble. Le produit obtenu dans la préparation précédente est dissous dans l'éther chaud, d'où, par refroidissement, il se dépose partiellement. Son pouvoir rotatoire s'élève chaque fois jusqu'à atteindre $(\alpha)_D = -126^\circ$; on a alors l'ergostérol pur. D'autre part, on concentre conve-

nablement les eaux mères éthérées et l'on obtient toute une série de produits cristallisés dont le pouvoir rotatoire va en s'abaissant jusqu'à $(\alpha)_D = -22.4$. Arrivé à ce point, on obtient le fongistérol.

Les substances cristallisées dont le pouvoir rotatoire était compris entre -126° et -22° sont soumises méthodiquement à de nombreuses dissolutions et recristallisations dans l'éther chaud, jusqu'à ce qu'on les ait partagées en deux parties possédant chacune un des deux pouvoirs rotatoires extrêmes. On obtient ainsi l'ergostérol et le fongistérol sans qu'aucun des termes intermédiaires puisse se dédoubler. »

Etat naturel : L'ergostérine se trouve à l'état de traces dans les graisses animales ou végétales concentrées, dans leur fraction insaponifiable.

Propriétés physiques : L'ergostérine est une substance cristallisée en larges lamelles (alcool), ou en fines aiguilles (éther). Chauffée à 105° , elle se déshydrate et reprend son poids primitif quand on la replace à l'air libre. Suivant la température, sa solubilité dans l'alcool est plus ou moins grande. Dans l'alcool à 95° bouillant, elle est soluble dans 36 parties, dans l'alcool froid il lui faut 526 parties pour se dissoudre. Très soluble dans le chloroforme chaud, elle est soluble dans 28 parties d'éther anhydre bouillant et dans 50 parties d'éther hydraté bouillant.

Propriétés chimiques : L'ergostérine est un corps à noyau polycyclique non saturé, possédant trois liaisons éthyléniques et une fonction alcool secondaire. Sa formule brute $C^{27}H^{42}O$, H^2O , ne diffère de celle de la cholestérine que par l'absence de 4 H.

A l'air, elle s'oxyde en se colorant et devient odorante. L'altération est d'autant plus marquée que la température s'élève; c'est ce qui se produit au cours des irradiations faites sans précaution.

Si l'on traite l'ergostérine par l'acide azotique, elle don-

ne les réactions colorées du cholestérol. Traitée par l'acide sulfurique concentré, elle se dissout; si l'on agite le mélange avec du chloroforme, pas de coloration spéciale; mais si l'on évapore, on obtient un faible résidu violet. Cette réaction permet la différenciation de l'ergostérine et du cholestérol.

Irradiation de l'ergostérine : L'ergostérine n'a par elle-même aucune propriété physiologique marquée, mais si elle vient à être irradiée par les rayons ultra-violets, elle acquiert des propriétés anti-rachitiques. L'ergostérine est donc une provitamine que l'irradiation transforme en vitamine D.

Pour irradier convenablement l'ergostérine, on dissout la substance dans un solvant neutre (alcool, éther) rigoureusement pur. La solution est étalée dans des cuves de quartz sous une épaisseur de 5 millimètres et soumise à l'action d'une lampe à vapeur de mercure (210 volts, 3 à 5 ampères) à la distance de 50 centimètres. Il faut opérer à l'abri de l'oxygène, dans un courant de gaz inerte (CO_2 ou azote) et éviter également l'élévation de température, qui pourrait amener des altérations, pour cela, placer la cuvette dans un mélange réfrigérant.

La durée de l'irradiation est assez variable, de quelques minutes à une ou deux heures. Une irradiation modérée fait naître des propriétés antirachitiques, une irradiation de trop longue durée les atténue.

On n'est pas fixé sur la nature de transformation subie par l'ergostérine à la suite de l'irradiation.

Propriétés thérapeutiques : Comment utilise-t-on l'ergostérine irradiée et quelles en sont les indications ?

Tout d'abord, pour avoir une idée de grandeur de l'activité de ce composé, il faut savoir que: cinq milligrammes d'ergostérine irradiée équivalent sensiblement à un litre d'huile de foie de morue. On utilise en général des solutions huileuses (huile d'olive) d'ergostérine irradiée à

1 p. 100. On emploie également la forme dragées dans laquelle le produit est mélangé à un corps gras et enrobé dans une substance se désagrégeant dans l'intestin. La non toxicité apparente de l'ergostérine irradiée explique la grande variabilité des doses suivant les auteurs. Voici les doses moyennes :

Pour l'enfant, quatre milligrammes par jour.

Pour l'adulte, huit à dix milligrammes par jour.

Chez le nourrisson, deux milligrammes la première semaine, quatre milligrammes la seconde semaine.

La durée du traitement minimum est de quinze jours. On l'administre en plusieurs fois dans la journée en le mélangeant au lait ou à une bouillie.

L'ergostérine irradiée est le véritable catalyseur du calcium et du phosphore, par son emploi on relève le taux de ces corps dans le sérum sanguin. Elle est le médicament spécifique du rachitisme, qu'elle améliore et guérit. En France et à l'étranger, nombreuses sont les observations publiées sur le rachitisme des enfants; toutes sont unanimes à reconnaître l'activité de cette nouvelle médication.

Kohmer, Marfan, Strate, ont étudié son action dans la tétanie.

Van Krehl, Starlinger, Hattinger, Strate, Lasch ont vérifié son action sur l'ostéomalacie.

L'ergostérine irradiée fut également conseillée dans l'anémie pernicieuse (se reporter aux travaux de Seydewitz, Belck, Rasenow).

Les états anémiques d'origine gynécologique, certains troubles menstruels, sont justiciables de ce traitement (Vogt-Walther). Egalement chez les prématurés on a signalé son action (Vogt, Wallmer-Wurzinger). H. Moro a étudié son action sur l'anorexie des enfants.

L'année dernière, dans un article paru dans le *Journal de Médecine de Bordeaux*, MM. Verger, Delmas-Marsalet

et P. Broustet, ont signalé l'action favorable de l'ergostine irradiée et du gluconate de calcium sur un sujet atteint de maladie de Recklinghausen.

On le préconise enfin pour les femmes pendant la grossesse et l'allaitement afin de prévenir indirectement le rachitisme de l'enfant.

Nous nous sommes demandés si, dans ce cas, cette médication était bien indiquée et ne présentait pas quelque danger pour la femme et le fœtus.

Toxicité de l'Ergostérine irradiée.

Jusqu'à ces dernières années, on pensait que l'ergostérine était dénuée de toute toxicité, les vitamines étant avant tout un aliment, et, de ce fait, inoffensives. Des travaux allemands ont montré qu'il n'en était pas ainsi.

Déjà, en juillet 1927, Pfannenstiel signalait des accidents graves survenus chez des lapins par suite d'administration de fortes doses d'ergostérine irradiée. Ces accidents s'annonçaient par la perte de l'appétit, amaigrissement de l'animal, hérissément du poil, diarrhée; la mort survenait après une période de diarrhée et de fonte graisseuse. Si l'on arrêta l'ingestion à temps, on constatait la disparition de ces troubles au bout de huit à dix jours.

Kreitman et Th. Moll firent des constatations analogues, le lapin succombant en 28 jours, à la dose de deux milligrammes par jour.

Cette conception de l'hypervitaminose a été combattue par Reyher et Walkoff. Simonnet et Tanret, dans un article paru dans la *Presse Médicale* (1929), n° 29, p. 468) ont eux aussi combattu cette théorie, ils prétendirent que, suivant le temps d'irradiation, la toxicité devenait plus ou moins grande. Ils firent des expériences en opérant, avec des ergostérines différemment irradiées, sur des souris, et conclurent que : « En ce qui concerne les souris, des doses d'ergostérine irradiée représentant 500 à 5.000 fois la dose active, n'ont absolument aucun effet toxique, quand il s'agit d'un produit n'ayant subi qu'un minimum de transformation photochimique, concomitant avec le maximum d'activité antirachitique.

Mais, avec un produit longuement irradié, pour lequel ces transformations photochimiques sont poussées à leur maximum sans qu'il y ait augmentation marquée de l'activité antirachitique, on peut voir se manifester des troubles intestinaux aboutissant à la mort, au moins quand on emploie des doses correspondant à 5.000 fois la dose active. »

Les mêmes auteurs terminent en constatant : « L'extrême disproportion entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques rendent illusoires les dangers d'hypervitaminose. »

De toutes ces considérations, il semble résulter que l'ergostérine irradiée, convenablement préparée, ne présente aucun danger à être administrée à dose normale. Mais quelle sera l'action de ce médicament, qui semble inoffensif pour la femelle, sur le fœtus et sur son développement osseux ?

Telle est la question que nous nous sommes posée et que nous avons essayé d'éclairer par les quelques expériences suivantes pratiquées au Laboratoire de Médecine expérimentale de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.

EXPERIENCE N° I

Une lapine du poids de 2 kil. 700 a été mise au mâle pendant 48 heures et retirée du mâle au bout de ce temps. On lui administre journellement un mélange de :

60 gouttes d'une solution huileuse à 1 p. 100 d'Ergostérine irradiée;

15 gouttes d'une solution de chlorure de calcium (dont 30 gouttes représentent 1 gramme de chlorure de calcium cristallisé);

6 à 8 cc. de lait de vache.

A l'aide d'une sonde de caoutchouc, ce mélange était introduit dans l'estomac de l'animal.

Ce traitement dura les vingt premiers jours de la gestation. Les derniers jours, l'animal fut laissé au repos. L'alimentation ordinaire de la lapine était composée d'herbes sèches et de son.

Malgré la dose élevée d'ergostérine, l'animal n'a présenté, durant toute la gestation, aucun trouble, pas d'anorexie, pas de diarrhée.

Au trentième jour de la gestation, elle mit bas deux petits lapins, trouvés morts dans la cage, pesant 65 grammes, paraissant normalement constitués. L'un d'eux est autopsié, on lui prélève la tête de l'humérus, la tête du fémur, le crâne.

EXPERIENCE N° II

Sur une autre lapine du poids de 2 kil. 400, nous avons opéré comme précédemment, mais en variant cette fois la dose d'ergostérine. Elle reçut, durant les vingt premiers jours de sa gestation, un mélange de :

30 gouttes ergostérine irradiée;

6 à 8 cc. de lait de vache.

Elle mit bas, dans les délais normaux, sept petits lapins mort-nés, pesant respectivement 50 gr., 30 gr., 30 gr., 35 gr., 40 gr., 50 gr. Un des petits lapins est autopsié et on lui prélève le crâne, la tête du fémur, la tête de l'humérus.

Pas de troubles durant la gestation, si ce n'est l'apparition, 15 jours après le début de la gestation d'une tuméfaction fluctuante de l'oreille gauche. La ponction pratiquée retira un liquide séro-sanguinolent. Cette tuméfaction se reforma aussitôt après la ponction et persistait, quoique en décroissance, un mois après la gestation. A cette époque, l'oreille droite, jusque là indemne, se prit à son tour, et la tuméfaction persista environ deux mois.

EXPERIENCE N° III

Nous avons opéré cette fois sur une lapine de 2 kil. 840, à laquelle nous avons donné, durant sa gestation, 30 gouttes d'ergostérine irradiée dans les mêmes conditions que dans l'expérience n° II. Quatre jours avant le terme de sa gestation elle avorta de cinq petits lapins, normalement constitués, mais pesant : 37 gr., 37 gr., 31 gr., 31 gr., 33 gr.

Un des lapins fut autopsié et l'on préleva le crâne, la tête du fémur, la tête de l'humérus.

Cette même lapine, remise au mâle un mois après, ne reçut durant cette nouvelle gestation, aucun médicament; elle mit bas, cette fois dans les délais normaux, d'un seul petit lapin mort-né, normalement constitué et pesant 75 grammes. Nous avons prélevé le crâne, la tête du fémur, la tête de l'humérus de ce petit lapin. Rien à signaler du côté de la mère durant la gestation.

EXPERIENCE N° IV

La lapine de l'expérience n° I fut laissée au repos deux mois; après ce temps, elle fut remise au mâle durant 48 heures. Au bout de ce temps, nous lui avons administré, journellement, pendant 20 jours, 15 gouttes d'ergostérine irradiée dans 6 à 8 cc. de lait.

Cette lapine mit bas, cette fois, quatre petits lapins vivants.

L'un d'eux, pesant 55 grammes, fut autopsié. Nous lui avons prélevé le crâne, la tête du fémur, la tête de l'humérus.

Les autres petits lapins, laissés à la mère, profitèrent normalement et pesaient 310 grammes, trois semaines après leur naissance.

La mère ne présenta aucun trouble durant la gestation.

EXPERIENCE N° V

La lapine qui nous a servi pour cette cinquième expérience pesait 2 kil. 800. Nous lui avons administré, durant sa gestation, le mélange suivant :

15 gouttes d'ergostérine irradiée;

15 gouttes solution de chlorure de calcium (30 gouttes égalent 1 gramme de chlorure de calcium cristallisé);

6 à 8 cc. de lait.

Elle reçut ce mélange pendant 20 jours. A la fin de la gestation, elle mit bas un seul petit lapin, vivant et bien conformé, pesant 95 grammes.

Il fut autopsié afin de lui prélever le crâne, la tête du fémur, la tête de l'humérus.

EXPERIENCE N° VI

Dans cette dernière expérience, nous avons pris une lapine pleine, n'ayant jamais été traitée. Nous lui avons administré, durant sa gestation, 15 gouttes de solution de chlorure de calcium (30 gouttes égalent 1 gramme de chlorure de calcium cristallisé).

Elle mit bas, dans les délais normaux, quatre petits lapins vivants, bien conformés, dont l'un, pesant 67 grammes, fut autopsié. Nous lui avons prélevé le crâne, la tête du fémur, la tête de l'humérus.

Toutes les pièces recueillies dans ces diverses expériences furent fixées au formol 5 p. 100 puis décalcifiées par l'acide azotique 5 p. 100. Elles furent ensuite incluses à la celloïdine.

Nous avons fait, sur ces pièces, des coupes à différents niveaux. Ces coupes, examinées après coloration à l'hémateïne-éosine, n'ont montré aucun trouble de l'ossification.

Toutes ces expériences furent faites dans les mêmes conditions; les lapines, provenant du même élevage, étaient soumises à la même alimentation et aux mêmes soins hygiéniques. Les ergostérines irradiées employées provenaient du même laboratoire (Laboratoire Byla) et étaient de fabrication récente.

Analyse. — En résumé :

1° Avec 60 gouttes d'ergostérine irradiée et 15 gouttes de solution de chlorure de calcium, administrées à une lapine pleine, nous avons obtenu deux petits lapins mort-nés (65 gr. poids moyen);

2° Avec 30 gouttes d'ergostérine irradiée administrées à une lapine pleine, nous avons obtenu 7 petits lapins mort-nés pesant de 30 à 50 grammes;

3° Avec 30 gouttes d'ergostérine irradiée administrées à une lapine pleine, nous avons obtenu 5 petits lapins mort-nés pesant de 31 à 37 grammes. Cette même lapine, dans une nouvelle gestation, n'ayant reçu aucun médicament, mit bas un seul lapin pesant 75 grammes;

4° La lapine n° 1 recevant 15 gouttes d'ergostérine irradiée dans une nouvelle gestation, mit bas 4 petits lapins vivants (55 grammes poids moyen);

5° Avec 15 gouttes d'ergostérine irradiée et 15 gouttes de solution de chlorure de calcium administrées à une lapine pleine, nous avons obtenu un seul lapin vivant pesant 95 grammes;

6° A une lapine pleine nous avons administré 15 gouttes de solution de chlorure de calcium et nous avons obtenu 4 petits lapins vivants (67 grammes poids moyen).

Il semble résulter de ces expériences qu'avec des doses faibles d'ergostérine irradiée les fœtus naissent vivants dans des conditions normales. Si, au contraire, on emploie des doses élevées d'ergostérine irradiée, on voit apparaître, chez les fœtus, des troubles de croissance sans aucune altération du côté de l'ossification.

CONCLUSIONS

Dans la limite de nos expériences, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- 1° Des doses trop fortes d'ergostérine irradiée, administrées à une lapine en état de gestation, n'amènent aucun trouble chez celle-ci;
- 2° Des doses trop fortes d'ergostérine irradiée, administrées à une lapine en état de gestation, provoquent la mort du fœtus;
- 3° Les fœtus nés de lapines traitées avec de trop fortes doses d'ergostérine irradiée présentent des altérations de croissance sans trouble de l'ossification;
- 4° L'ergostérine irradiée n'offre aucun danger à être administrée à la lapine en état de gestation, quand on l'emploie à faible dose;
- 5° Des doses faibles d'ergostérine irradiée administrées à une lapine en état de gestation, n'amènent aucun trouble chez le fœtus.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

J. ANDÉRODIAS.

Vu :

Le Doyen,

C. SIGALAS.

VU, ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 2 Juillet 1930.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

- AIDIN. — Irradiated ergosteral. (*Lancet*, 4 février 1928, p. 229.)
- ARMAND-DELILLE et J. BERTRAND. — L'ergostérine irradiée dans le traitement du rachitisme. (*Gaz. Méd. de France*, n° 4, 15 avril 1929, p. 83.)
- BECK. — Sur le traitement du rachitisme par l'ergostérine irradiée. (*Die therapie der begewart*, 1927, n° 9.)
- BORS. — Influence of vigantal on healing of fractures. (*Zentralblatt of chirurg.*, 17 décembre 1927, p. 3256.)
- DORIANCOURT, DEBRAY et SPANIER. — Contribution à l'étude de la partie insaponifiable de l'huile de foie de morue. (*Soc. Biol.*, 3 juillet 1926, p. 367.)
- FABRE et SIMMONET. — Cholestérine, Rachitisme et rayons ultraviolets. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCIV, p. 455.)
- — Contribution à l'étude des propriétés physiques et biologiques des stérols irradiés. (*Bull. Soc. chim. Biol.*, 1928, X, p. 1100-1111.)
- — Les stérols irradiés : propriétés physiques et chimiques. (*Annales de Physiologie et de Physico-chimie Biologiques*, n° 4, 1928, p. 531.)
- FALKENHEIM. — Traitement du rachitisme infantile avec des préparations d'ergostérol activé. (*Deuts. Méd. Wach.*, 9 sept. 1927, p. 1549.)
- HESS and WEINSTOCK. — A further report on imparting anti-rachitic properties to inert substances by ultra-violet irradiation. (*Journ. Biol. Chim.*, 1925, LXIII, p.p. 297-304.)

- HESS and WEINSTOCK. — The antirachitic value of irradiated cholestérol and physostérol II. Further evidence of change in biological activity. (*Journ. Biol. Chim.*, 1925, LXIV, p.p. 181-192.)
- HESS, WEINSTOCK and HELMAN. — The antirachitic value of irradiated physostérol and cholestérol. (*Jour. Biol. Chim.*, 1925, LXIII, p.p. 305-308.)
- HESS et WINDOWS. — Sur l'ergostérol et sa préparation. (*Prac. Soc. Biol. Méd.*, janvier 1927, p. 369.)
- HOTTINGER. — Recherches sur l'ergostérine irradiée. (*Rev. des Progrès thérapeutiques*, août 1928.)
- HUGUENIN. — Étude de l'action antirachitique des substances irradiées. L'Ergostérol irradié. (Thèse de Paris, juillet 1928.)
- KREITMAN et Th. MALL. — Hypervitaminose durch grasse doren vitamin D. (*Munch. med. Wach.*, 13 avril 1928, p. 637.)
- KRAETZ. — De l'action de l'ergostérine irradiée chez les adultes normaux. (*Klin. Wochenech.*, 1927, n° 25.)
- MACHT. — Influence of ultra-violet irradiation of menotexine and pernicious anemia toxin. (*Pras. Soc. exp. Biol. Med.*, juin 1927, p. 966.)
- MARFAN, ODIET et M^{me} DOLFFUS. — Sur le traitement du rachitisme et de la tétanie par l'ergostérol irradié. (*Le Nourrisson*, juillet 1929, p. 193.)
- MAUZAN. — De quelques travaux récents concernant les précautions nécessaires dans la posologie de l'ergostérine irradiée. (*Presse Médicale*, XXXVI, n° 97, page 1546, 5 déc. 1928.)
- PAGNIEZ. — (*Presse Médicale*, 1928, n° 99, p. 1582.)
- PAPPENHEIMER, Mc. CANN et ZUCKER. — Experimental rickets in rats. The effect of varying the organic constituent of a ricket producing diet. (*Journ. exp. Med.*, 1922, XXXV, p.p. 447-466.)
- PFANNENSTIEL. — Weitere Beobachtungen über Wirkungen bestrahlten ergosterins im tierversuch. (*Munst. mediz. naturmin. bersellch.*, 25 juillet 1927.)
- ROHMER, WORINSGER et ANDERSON. — Le traitement du rachitisme et de la tétanie par l'ergostérol irradié. (*Soc. Pediatr.*, 20 mars 1928.)

- ROHMER, WORINSGER et ANDERSON. — Le traitement du rachitisme et de la tétanie par l'ergostérol irradié. (*Soc. Pédiatr.*, avril 1928.)
- ROSENHEIM and WEBSTER. — The antirachitic properties of irradiated sterols. (*Brach. Journ.*, 1926, XX, p.p. 537-544.)
- — — The relation of cholestérol to vitamin D. (*Brach. Journ.*, 1927, XXI, p.p. 127-129.)
- STARLINGER. — Ergostérine irradiée et Ostéomalacie. (*Dent. Med. Wach.*, 9 septembre 1927, p. 1553.)
- TANRET. — Sur un nouveau principe immédiat de l'ergot de seigle, l'ergostérine. (C. R. acad. Sciences, 1889, CVIII, p. 98.)
- Sur un nouveau principe immédiat de l'ergot de seigle. (*S. de Pharmacie et Chimie*, 1889, p. 225. — *Annales de Chimie et Phys.*, 1890, p. 289.)
- Sur l'ergostérine et la fongestérine. (C. R. Acad. Sc. 1908, CXLVII, p. 75. — Voir aussi *Ann. Chim. et Phys.*, 1908, XV, p.p. 313-330.)
- VERGER, DELMAS-MARSALET et P. BROUSTET. — Ostéo-fibrose kystique de Recklinghausen et carence calcique. Thérapeutique par l'ergostérine irradiée et le gluconate de calcium. (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 30 août 1929.)

